

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2001-511443

(P2001-511443A)

(43) 公表日 平成13年8月14日 (2001.8.14)

(51)IntCl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/4427		A 6 1 K 31/4427	4 C 0 6 3
9/14		9/14	4 C 0 6 5
31/4172		31/4172	4 C 0 7 6
31/4184		31/4184	4 C 0 8 6
31/437		31/437	
審査請求 有 予備審査請求 有 (全 44 頁) 最終頁に続く			

(21) 出願番号 特願2000-504847(P2000-504847)  
(86) (22) 出願日 平成10年7月13日 (1998.7.13)  
(85) 翻訳文提出日 平成12年1月31日 (2000.1.31)  
(86) 国際出願番号 PCT/ES 98/00204  
(87) 国際公開番号 WO 99/06032  
(87) 国際公開日 平成11年2月11日 (1999.2.11)  
(31) 優先権主張番号 P 9701816  
(32) 優先日 平成9年7月31日 (1997.7.31)  
(33) 優先権主張国 スペイン (ES)

(71) 出願人 リコンサ、リベラシオン、コントロラーダ、デ、サスタンシアス、アクティバス、ソシエダード、アノニマ  
LICONSA, LIBERACION CONTROLADA DE SUSTANCIAS ACTIVAS, S. A.  
スペイン国バルセロナ、グラン、ピア、カルレス、テレセーロ、98、7イ、エディフ、トラーデ  
(72) 発明者 カルロス、ピコルネル、ダルダー  
スペイン国マドリッド、カーイエ、マカキント、48  
(74) 代理人 弁理士 佐藤 一雄 (外3名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 抗潰瘍活性化化合物を含んでなる経口医薬製剤およびその製造方法

(57) 【要約】

不活性核；式 I、I I または I I I の抗潰瘍活性を有する有効成分および少なくとも1種の賦形剤を含む単一の水性または水性アルコール懸濁液から得られる、水に可溶または水中で速やかに分解する有効層；ならびに腸溶皮剤ポリマーおよび少なくとも1種の賦形剤を含む溶液から得られる胃耐性外皮層を含んでなる。

この手法は、1) 単一の水性または水性アルコール懸濁液の噴霧によって不活性核を被覆すること；2) 前工程の噴霧中に形成された有効層を乾燥させること；および3) 少なくとも1種の賦形剤とともに腸溶皮剤ポリマーを含む溶液を噴霧することにより荷電核を被覆して胃耐性外皮層を得ることにより行われる。

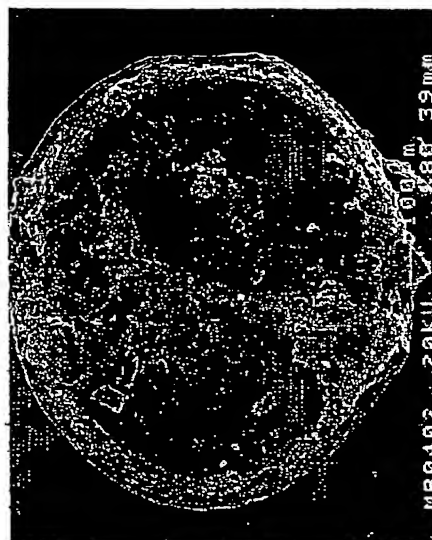


Figure 1

See EP 1010423 for  
for English translation

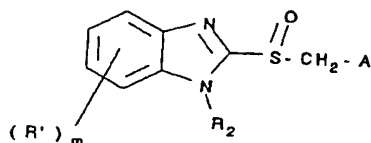
## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

抗潰瘍活性化合物を有効成分として含んでなる経口医薬製剤であって、

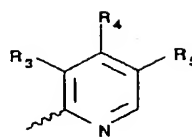
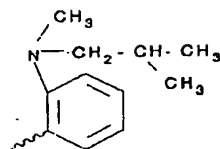
- a) 不活性核；
- b) 下記一般式 I

## 【化 1】



【式中、Aは、

## 【化 2】



(ここで、 $R_3$  および  $R_5$  は同一であるかまたは異なり、水素、アルキル、アルコキシ、またはアルコキシアルコキシであり；かつ、

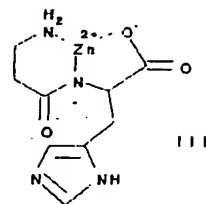
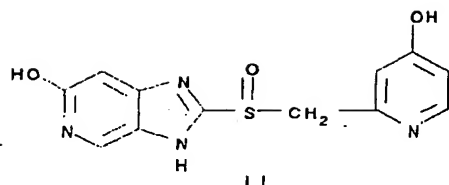
$R_4$  は水素、アルキル、所望によりフルオロ化されていてもよいアルコキシ、アルコキシアルコキシ、またはアルコキシシクロアルキルである) であることができ、

$R_1$  は、水素、アルキル、ハロゲン、シアノ、カルボキシ、カルボアルコキシ、カルボアルコキシアルキル、カルバモイル、カルバモイルアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、ヒドロキシアルキル、トリフルオロメチル、アシル、カルバモイルオキシ、ニトロ、アシルオキシ、アリール、アリールオキシ、アルキルチオまたはアルキルスルフィニルであり；

$R_2$  は、水素、アルキル、アシル、カルボアルコキシ、カルバモイル、アルキルカルバモイル、ジアルキルカルバモイル、アルキルカルボニルメチル、アルコキシカルボニルメチルまたはアルキルスルホニルであり；かつ、 $m$  は 0～4 までの整数である]

または式 I I もしくは I I I

【化3】



で示される抗潰瘍活性の有効成分と、

結合剤、アルカリ性反応化合物、界面活性剤、充填剤および崩壊性膨潤賦形剤を含む群から選択される、少なくとも1種の医薬上許容される賦形剤と、  
を含む単一の水性もしくは水性アルコール懸濁液から作製された、溶解有効層または水中で速やかに崩壊する層；ならびに

c) 腸溶皮剤ポリマーと、

可塑剤、界面活性剤、色素および滑沢剤を含む群から選択される少なくとも1種の賦形と剤

を含む溶液から作製された胃耐性外皮層、

を含んでなることを特徴とする医薬製剤。

【請求項2】

不活性核が、その組成中に下記物質：ソルビトール、マニトール、サッカロース、デンプン、微結晶性セルロース、ラクトース、グルコース、トレハロース、マルチトール、またはフルクトースのうち2種以上を含む中性の球形微粒子である、請求項1記載の医薬製剤。

【請求項3】

不活性核の初期サイズが200～1800マイクロメートル、好ましくは600～900マイクロメートルである、請求項1または2記載の医薬製剤。

【請求項4】

水性もしくは水性アルコール懸濁液中に存在する結合剤が、水、エタノールまたは両者の50% (v/v) 混合物に溶解したサッカロース、デンプン、メチルセルロース、CMC、HPC、HPMC、ポリビニルピロリドン (PVP)、デキストリンまたはアラビアガムを含む群から選択される、請求項1記載の医薬製

剤。

【請求項 5】

水性もしくは水性アルコール懸濁液中に存在するアルカリ性反応化合物が、リン酸三ナトリウム、リン酸二ナトリウム、酸化マグネシウム、水酸化マグネシウム、炭酸マグネシウム、水酸化アルミニウム、アルミニウム、カルシウム、ナトリウムもしくはカリウムの炭酸塩、リン酸塩またはクエン酸塩、アルミニウム／マグネシウムの混合化合物  $\text{Al}_2\text{O}_3 \cdot 6\text{MgO} \cdot \text{CO}_2 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$  もしくは  $\text{MgO} \cdot \text{Al}_2\text{O}_3 \cdot 2\text{SiO}_2 \cdot n\text{H}_2\text{O}$  およびアルカリ性反応を伴うアミノ酸を含む群から選択される、請求項 1 記載の医薬製剤。

【請求項 6】

水性もしくは水性アルコール懸濁液中に存在する界面活性剤が、ラウリル硫酸ナトリウム、ポリソルベート、ポロキサマーまたはその他のイオン性および非イオン性界面活性剤を含む群から選択される、請求項 1 記載の医薬製剤。

【請求項 7】

水性もしくは水性アルコール懸濁液中に存在する充填剤が、ラクトース、デンプン、サッカロースおよび微結晶性セルロースを含む群から選択される、請求項 1 記載の医薬製剤。

【請求項 8】

水性もしくは水性アルコール懸濁液中に存在する崩壊性膨潤賦形剤が、デンプン、CMC Ca、グリコール酸ナトリウムデンプンおよび L-HPC を含む群から選択される、請求項 1 記載の医薬製剤。

【請求項 9】

胃耐性外皮中に存在する腸溶皮剤ポリマーが、メチルセルロース、HEC、HBC、HPMC、エチルセルロース、HMC、HPC、ポリオキシエチレングリコール、ヒマシ油、フタル酸酢酸セルロース、HPMC のフタル酸塩、HMC のコハク酸酢酸塩、カルボキシメチルアミロペクチンナトリウム、キトサン、アルギン酸、カラギーナン類、ガラクトマンナン類、トラガカント、シェラック、寒天、アラビアガム、グアーガム、キサンタンガム、ポリアクリル酸、メタクリル酸およびそれらの塩、PVA、ポリエチレンおよびポリプロピレンオキシド、な

らびにそれらの混合物を含む群から選択される、請求項 1 記載の医薬製剤。

【請求項 10】

胃耐性外皮中に存在する可塑剤が、TEC、PEG、セチルおよびステアリルアルコールを含む群から選択される、請求項 1 記載の医薬製剤。

【請求項 11】

胃耐性外皮層に存在する界面活性剤が、ラウリル硫酸ナトリウム、ポリソルベートおよびポロキサマーを含む群から選択される、請求項 1 記載の医薬製剤。

【請求項 12】

胃耐性外皮層に存在する色素が、二酸化チタンおよび三酸化鉄を含む群から選択される、請求項 1 記載の医薬製剤。

【請求項 13】

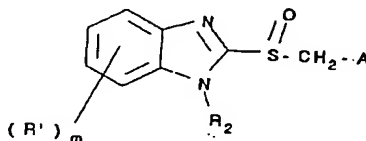
胃耐性外皮層に存在する滑沢剤が、タルク、ステアリン酸マグネシウムおよびステアリン酸グリセルを含む群から選択される、請求項 1 記載の医薬製剤。

【請求項 14】

請求項 1 ～ 13 のいずれか 1 項に記載の経口医薬製剤の製造方法であって、下記：

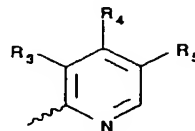
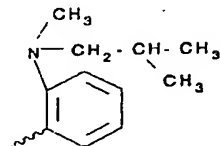
1) 下記一般式 I

【化 4】



〔式中、Aは、

【化 5】



(ここで、R<sub>3</sub> および R<sub>5</sub> は同一であるかまたは異なり、水素、アルキル、アルコキシ、またはアルコシアルコキシであり；かつ、

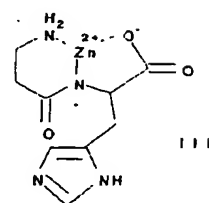
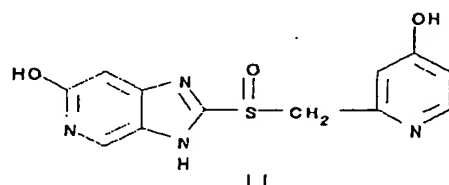
R<sub>4</sub> は水素、アルキル、所望によりフルオロ化されていてもよいアルコキシ、アルコシアルコキシ、またはアルコキシシクロアルキルである) であることができ、

R<sub>1</sub> は、水素、アルキル、ハロゲン、シアノ、カルボキシ、カルボアルコキシ、カルボアルコシアルキル、カルバモイル、カルバモイルアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、ヒドロキシアルキル、トリフルオロメチル、アシル、カルバモイルオキシ、ニトロ、アシルオキシ、アリール、アリールオキシ、アルキルチオまたはアルキルスルフィニルであり；

R<sub>2</sub> は、水素、アルキル、アシル、カルボアルコキシ、カルバモイル、アルキルカルバモイル、ジアルキルカルバモイル、アルキルカルボニルメチル、アルコキシカルボニルメチルまたはアルキルスルホニルであり；かつ、mは0～4までの整数である]

または一般式 I I もしくは I I I

【化6】



で示される抗潰瘍活性の有効成分と、

結合剤、アルカリ性反応化合物、界面活性剤、充填剤および崩壊性膨潤賦形剤を含む群から選択される、少なくとも1種の医薬上許容される賦形剤と、を含む単一の水性もしくは水性アルコール懸濁液の噴霧により不活性核を被覆すること；

2) 前工程の噴霧中に形成された有効層を乾燥させること；および

3) 可塑剤、界面活性剤、色素、および滑沢剤を含む群から選択される、少なくとも1種の医薬上許容される賦形剤とともに腸溶皮剤ポリマーを含む溶液を噴霧することにより荷電核を被覆して、胃耐性外皮層を形成することを行う、前記製造方法。

【請求項15】

荷電核の被覆の工程3)の後にさらなる乾燥を行う、請求項14記載の方法。

【請求項16】

水性もしくは水性アルコール懸濁液中に存在する結合剤が、水、エタノールまたは両者の50% (v/v) 混合物に溶解した単独または混合したサッカロース、デンプン、メチルセルロース、CMC、HPC、HPMC、ポリビニルピロリドン (PVP)、デキストリンまたはアラビアガムを含む群から選択される、請求項14記載の方法。

【請求項17】

水性もしくは水性アルコール懸濁液中に存在するアルカリ性反応化合物が、リン酸三ナトリウム、リン酸二ナトリウム、酸化マグネシウム、水酸化マグネシウム、炭酸マグネシウム、水酸化アルミニウム、アルミニウム、カルシウム、ナトリウムもしくはカリウムの炭酸塩、リン酸塩またはクエン酸塩、ならびにアルミニウム/マグネシウムの混合化合物  $Al_2O_3 \cdot 6MgO \cdot CO_2 \cdot 12H_2O$  もしくは  $MgO \cdot Al_2O_3 \cdot 2SiO_2 \cdot nH_2O$  およびアルカリ性反応を伴うアミノ酸を含む群から選択される、請求項14記載の方法。

【請求項18】

水性もしくは水性アルコール懸濁液中に存在する界面活性剤が、ラウリル硫酸ナトリウム、ポリソルベート、ポロキサマーまたはその他のイオン性および非イオン性界面活性剤を含む群から選択される、請求項14記載の方法。

【請求項19】

水性もしくは水性アルコール懸濁液中に存在する充填剤が、ラクトース、デンプン、サッカロースおよび微結晶性セルロースを含む群から選択される、請求項14記載の方法。

【請求項20】

水性もしくは水性アルコール懸濁液中に存在する崩壊性膨潤賦形剤が、デンプン、CMC a、グリコール酸ナトリウムデンプンおよびL-HPCを含む群から選択される、請求項14記載の方法。

【請求項21】

胃耐性外皮中に存在する腸溶皮剤ポリマーが、メチルセルロース、HEC、H

BC、HPMC、エチルセルロース、HMC、HPC、ポリオキシエチレングリコール、ヒマシ油、フタル酸酢酸セルロース、HPMCのフタル酸塩、HMCのコハク酸酢酸塩、カルボキシメチルアミロペクチンナトリウム、キトサン、アルギン酸、カラギーナン類、ガラクトマンナン類、トラガカント、シェラック、寒天、アラビアガム、グアーガム、キサンタンガム、ポリアクリル酸、メタクリル酸およびそれらの塩、PVA、ポリエチレンおよびポリプロピレンオキシド、ならびにそれらの混合物を含む群から選択される、請求項14記載の方法。

【請求項22】

胃耐性外皮中に存在する可塑剤が、TEC、PEG、セチルおよびステアリアルアルコールを含む群から選択される、請求項14記載の方法。

【請求項23】

水性もしくは水性アルコール懸濁液中に存在する界面活性剤が、ラウリル硫酸ナトリウム、ポリソルベートおよびポロキサマーを含む群から選択される、請求項14記載の方法。

【請求項24】

胃耐性外皮層に存在する色素が、二酸化チタニウムおよび三酸化鉄を含む群から選択される、請求項14記載の方法。

【請求項25】

胃耐性外皮層に存在する滑沢剤が、タルク、ステアリン酸マグネシウムおよびステアリン酸グリセリルを含む群から選択される、請求項14記載の方法。



## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

## 【発明の背景】

発明の分野

本発明は、抗潰瘍活性化化合物を含む経口投与用の新規医薬製剤、およびその製造方法に関する。

## 【0002】

発明の背景

最近では、微粒子の形態での放出系を製造するために多くの技術が開発されている。その中で、有効成分と賦形剤の混合物は、混練、押出し、球形化、被覆などの工程を受け得る。これら小球化技術はそれぞれ異なる技術を要し、そのために特にコーティングパンまたはドラム、流動層装置、押出球形化装置、および遠心分離装置など多種の小球化装置が存在する。実際には各々の技術を用いて製造された顆粒間で相当な違いがあるが、最終の生成物は同じように見える。

## 【0003】

欧州特許EP 247983、EP 244380、EP 237200およびEP 277741、ならびに国際特許WO 92/22284のものなど、抗潰瘍活性を有するあるベンズイミダゾール製剤のために、種々の種の微粒子が記載されている。この種の化合物は一般に酸に不安定であり、そのため胃酸の作用からそれらを保護するのに種々の手段が開発されてきた。

## 【0004】

欧州特許EP 247983およびEP 244380では、アルカリ性の微環境を作り出すことを可能にする賦形剤混合物で示させる工程によって有効成分を混練する。この混合物を押し出し、次いで球形化する。球形化した微粒子は、水、アルカリ、緩衝液、高分子溶液などに可溶な1以上の賦形剤中間層で被覆し、次いで胃耐性層を塗布する。

## 【0005】

これが押出球形化法である場合には、これらの工程の全体の収率は多くの因子に依存する。一方、押出段階では、粒子の大きさと形の大きなばらつきを防ぐに

は、押出物の断面および長さなどの寸法を制御する必要がある。両因子は結果としての被覆が不規則となることを説明し、孔隙の存在さえもたらし、微粒子を確実に完全に被覆するためにたとえ過剰量を押し出したとしても、有効成分の放出を標準化させる場合に、これが次ぎに問題を引き起こすことになる。他方、それに次ぐ球形化を保証しようとすれば、押出物の凝集性、硬度および可塑性の特性は制御しなければならない。

#### 【 0 0 0 6 】

混練、押出および球形化を通じた損失が他の小球化法を用いた場合より大きくなる可能性がある混練機、押出機および球形化手段などの数種の装置を用いる必要があるということが、この問題につけ加わる。

#### 【 0 0 0 7 】

欧州特許 E P 2 3 7 2 0 0 および E P 2 7 7 7 4 1 ( 後者は E S 2 . 0 5 2 . 6 9 7 とし て ス ペ イ ン で 公 開 ) は、回 転 粗 砕 機 を 用 い る 散 剤 ( 粉 末 積 層 ) に よ る 被 覆 の 一 例 を 示 し て い る。抗潰瘍ベンズイミダゾール系化合物および置換率の低いヒドロキシプロピルセルロースを含有する散布状粉末で被覆された核を有する球形粒子が記載されている。また、種核を接合剤溶液を伴う噴霧によって湿らせ、有効成分と低置換ヒドロキシプロピルセルロースを含有する粉末を振りかけることを特徴とする前記の粒子粒子を製造する手段も記載されている。

#### 【 0 0 0 8 】

回 転 粗 砕 機 を 用 い る 被 覆 技 術 は、特 に 初 期 段 階 の 工 程 で は 非 常 に 磨 耗 さ せ る も の で あ る。い ず れ の 流 動 層 に お い て も 通 常 の 状 況 で あ る が、空 気 圧 に よ る 機 械 壁 に 対 す る 粒 子 の 磨 耗 に 加 え て、回 転 粗 砕 機 の 回 転 デ ィ ス ク に よ っ て 働 く 剪 断 力 が あ る。こ れ ら の こ と は 総 て、粒 子 の 破 壊 お よ び 磨 耗 な ど の 問 題 を し ば し ば も た ら す。

#### 【 0 0 0 9 】

こ れ ら の 問 題 は 有 効 成 分 の 放 出 の 制 御 を よ り 困 難 に す る だ け で な く、粒 子 の 生産 高 に も 可 成 り の 影 響 を 及 ぼ す。こ の た め に、ま た こ れ ら の 問 題 を 軽 減 す る た め に、欧 州 特 許 E P 2 7 7 7 4 1 で は、解 決 策 と し て 極 め て 硬 質 の 種 核 の 使 用 が 提 案 さ れ て い る。

## 【0010】

前記の球形粒子の製造について、欧州特許 277741 は、Freund 社の CF360 回転粗砕機などの遠心型の回転粗砕機の使用を記載している。この手法では、2 層が連続的に加えられるが、それらは完全に分離されている。まず、有効成分を水性結合剤溶液と同時に粉末状の賦形剤とともに加える。次に、水性結合剤溶液とともに粉末状の賦形剤を単純に加える。EP 277741 の有効層を付加する手段は、層が非常に多孔質であり、最初の不活性粒子の表面が完全には均一ではない状態で供給されることを意味するものである。

## 【0011】

得られた球形粒子を 16 時間乾燥し、次いで最良の大きさの範囲を選択するため篩のカスケードを通す。最後に、腸溶皮剤を塗布するため、篩にかけた乾燥粒子を「Wurster」型の流動層に置く。要するに、欧州特許 EP 277741 に記載されている胃耐性皮剤を伴う球形粒子は、4 種の異なる装置を通っている。

## 【0012】

## 【発明の概要】

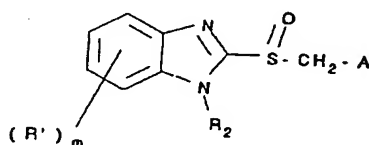
## 発明の説明

本発明では、「Wurster」型などの流動層における製剤および操作方法が開発された。そこでは、これまでに記載されている方法に影響を及ぼす負の因子はなくなり、ベンズイミダゾールを含有する顆粒に関するこれまでの特許の方法に対して実質的な変更が導入されたものである。

## 【0013】

本発明の目的は、下記式 I 型

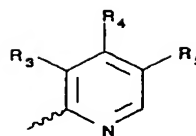
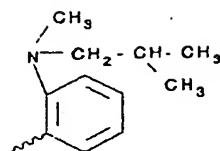
## 【化 7】



## 【0014】

〔式中、Aは、

【化8】



【0015】

(ここで、 $R_3$  および  $R_5$  は同一であるかまたは異なり、水素、アルキル、アルコキシ、またはアルコシアルコキシであり；かつ、

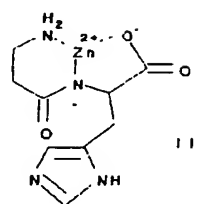
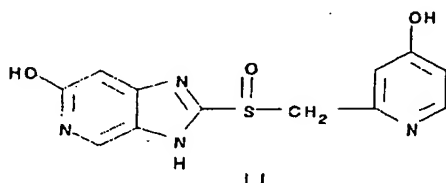
$R_4$  は水素、アルキル、所望によりフルオロ化されていてもよいアルコキシ、アルコシアルコキシ、またはアルコシシクロアルキルである) であることができ、

$R_1$  は、水素、アルキル、ハロゲン、シアノ、カルボキシ、カルボアルコキシ、カルボアルコシアルキル、カルバモイル、カルバモイルアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、ヒドロシアルキル、トリフルオロメチル、アシル、カルバモイルオキシ、ニトロ、アシルオキシ、アリール、アリールオキシ、アルキルチオまたはアルキルスルフィニルであり；

$R_2$  は、水素、アルキル、アシル、カルボアルコキシ、カルバモイル、アルキルカルバモイル、ジアルキルカルバモイル、アルキルカルボニルメチル、アルコシカルボニルメチルまたはアルキルスルホニルであり；かつ、 $m$  は0～4までの整数である]

または式 I I もしくは I I I

【化9】



のベンズイミダゾールの抗潰瘍活性成分の経口投与のための新規医薬製剤（以下、一般に抗潰瘍化合物という）を見出すことである。

【0016】

## 【発明の具体的説明】

本発明が目的とする新規顆粒組成物は、有効成分（抗潰瘍化合物）を他の賦形剤を伴って含有する単一の水性または水性アルコール混合物を噴霧することにより不活性核を被覆することによって形成された、均一な有効荷電層とほとんど孔のない表面を有する球形粒子であることを特徴とする。次いで、同じ装置で、短い乾燥期間の後、得られた粒子を腸溶被覆の工程に付す。所望により、湿り気により低くすることが望ましいのであれば、流れにさらなる乾燥を持たせることができる。

## 【0017】

この製剤は、酸媒質中での分解に耐性（胃耐性）を示し、アルカリ媒質中で速やかに分解して粒子の崩壊させ、有効成分を放出を良好にすると同時に、先行技術の状況に記載された難点を上手く、そして革新的に解決する。

## 【0018】

本発明は、不活性核への噴霧を著しく妨げる粘度の増大を引き起こす崩壊性膨潤賦形剤の存在下、酸環境または環境中で、また水性分解において一般に非常に不安定な抗潰瘍化合物を含有する水性または水性アルコール懸濁液で不活性核を被覆することに伴う難点を上手く解決する。

## 【0019】

被覆工程を行うE1「Wurster」型流動層などは、回転粗砕機により引き起こされる磨耗を最小にする。従って、特に硬い不活性核を使用する必要はない。

## 【0020】

微粒子はいずれの混練または押出工程も受けないし、水性結合剤とともに散布された粉末が散在した不活性核皮剤でもない。本発明で使用する微粒子は、抗潰瘍成と少なくとも1種の崩壊性膨潤賦形剤、結合剤、アルカリ化媒質、界面活性剤および希釈剤を含む、水性または水性アルコール溶液濁溶物で作られた単一の有効層で被覆された不活性核である。

## 【0021】

単一の懸濁液を不活性核に押し出すと、これまでに知られている手法よりも孔

が少なく、かつより均一な製品が得られ、それに次ぐ操作が総て著しく簡略化される。

#### 【0022】

同様に、製造手順が異なる数種の装置を用いて行われる先行技術（EP 244 380、EP 277. 983、EP 237. 200、EP 277. 741、PCT WO 92/22289）の場合とは異なり、本発明では全工程が単一種の流動層装置を用いて行われ、それにより医薬に関する優良製造規範（GMP）により容易に従うとともに、時間や製品の損失が最小になる。その上、取扱いや中間工程をなくなるので、機械類や建造物に必要な投資がかなり少なくなる。

#### 【0023】

使用される不活性核は、組成中に下記物質：ソルビトール、マニトール、サッカロース、デンプン、微結晶性セルロース、ラクトース、グルコース、トレハロース、マルチトール、またはフルクトースのうち2種以上を含み得る中性の球形微粒子である。その初期サイズは200～1800マイクロメートル、好ましくは600～900マイクロメートルであり得る。

#### 【0024】

不活性核に噴霧される単一の水性または水性アルコール懸濁液は抗潰瘍活性を有する有効成分およびその他の賦形剤からなる。水性アルコール媒質は、50%（v/v）より低いかまたは同等、好ましくは25%～45% v/vの間の割合の水：エタノール混合物からなる。

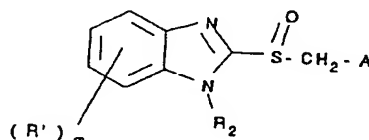
#### 【0025】

本発明の経口医薬製剤は、有効成分として抗潰瘍活性を有する化合物を含有し

a) 不活性核；

b) 下記一般式 I

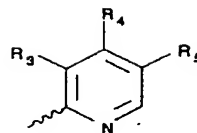
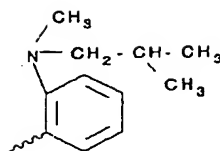
【化10】



【0026】

〔式中、Aは、

【化11】



(ここで、 $R_3$  および  $R_5$  は同一であるかまたは異なり、水素、アルキル、アルコキシ、またはアルコキシアルコキシであり；かつ、

$R_4$  は水素、アルキル、所望によりフルオロ化されていてもよいアルコキシ、アルコキシアルコキシ、またはアルコキシシクロアルキルである) であることができ、

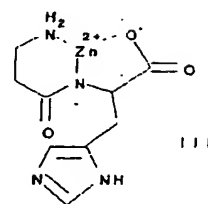
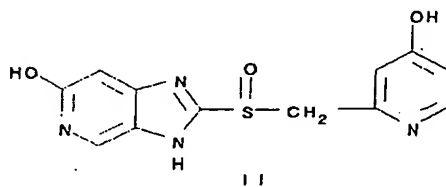
$R_1$  は、水素、アルキル、ハロゲン、シアノ、カルボキシ、カルボアルコキシ、カルボアルコキシアルキル、カルバモイル、カルバモイルアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、ヒドロキシアルキル、トリフルオロメチル、アシル、カルバモイルオキシ、ニトロ、アシルオキシ、アリール、アリールオキシ、アルキルチオまたはアルキルスルフィニルであり；

$R_2$  は、水素、アルキル、アシル、カルボアルコキシ、カルバモイル、アルキルカルバモイル、ジアルキルカルバモイル、アルキルカルボニルメチル、アルコキシカルボニルメチルまたはアルキルスルホニルであり；かつ、 $m$  は0～4までの整数である]

【0027】

または式IIもしくはIII

【化12】



で示される抗潰瘍活性の有効成分と、

結合剤、アルカリ性反応化合物、界面活性剤、充填剤および崩壊性膨潤賦形剤を含む群から選択される、少なくとも 1 種の医薬上許容される賦形剤と、  
 を含む単一の水性もしくは水性アルコール懸濁液から作製された、溶解有効層または水中で速やかに崩壊する層；ならびに

c) 腸溶皮剤ポリマーと、

可塑剤、界面活性剤、色素および滑沢剤を含む群から選択される少なくとも 1 種の賦形剤と  
 を含む溶液から作製された胃耐性外皮層、  
 もまた含んでなることを特徴とする。

#### 【0028】

不活性核に噴霧される式 I、II または III の有効化合物の懸濁液に存在する賦形剤としては、

a) 結合剤または結合剤の混合物、すなわち、水、エタノールまたは両者の混合物（50% v/v 以下）に溶解させたサッカロース、デンプン、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース（CMC）、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）、ポリビニルピロリドン（PVP）、デキストリンまたはアラビアガム；

b) リン酸三ナトリウムおよび二ナトリウム、マグネシウムの酸化物、水酸化物もしくは炭酸塩、アルミニウムの水酸化物、アルミニウム、カルシウム、ナトリウムもしくはカリウムの炭酸塩、リン酸塩もしくはクエン酸塩、アルミニウム／マグネシウムの混合化合物  $Al_2O_3 \cdot 6MgO \cdot CO_2 \cdot 12H_2O$  もしくは  $MgO \cdot Al_2O_3 \cdot 2SiO_2 \cdot nH_2O$  もしくは同等の化合物などのアルカリ反応性を有する化合物、またはアルカリ性反応を有するアミノ酸；

c) ラウリル硫酸ナトリウム、ポリソルベート、ポロキサマーなどの界面活性剤、ならびにイオン性および非イオン性界面活性剤；

d) ラクトース、デンプン、サッカロースまたは微結晶性セルロースなどの充填剤；

e) デンプン、カルボキシメチルセルロースカルシウム（CMC Ca）、グリコール酸ナトリウムデンプンまたはヒドロキシプロピルセルロース（L-HPC



）などの崩壊性膨潤賦形剤

がある。

【 0 0 2 9 】

有効成分を含有する水性または水性アルコール懸濁液を噴霧することによって微粒子が形成されれば、それらを乾燥させて1層の腸溶皮剤で被覆する。

【 0 0 3 0 】

腸溶皮剤ポリマーとしては以下のものが使用できる：メチルセルロース、皮ドメインロキシエチルセルロース（HEC）、ヒドロキシブチルセルロース（HBC）、HPMC、エチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース（HMC）、HPC、ポリオキシエチレングリコール、ヒマシ油、フタル酸酢酸セルロース、HPMCのフタル酸塩、HMCのコハク酸酢酸塩、カルボキシメチルアミロペクチンナトリウム、キトサン、アルギン酸、カラギーナン類、ガラクトマンナン類、トラガカント、シェラック、寒天、アラビアガム、グアーガムおよびキサントガム、ポリアクリル酸、メタクリル酸およびそれらの塩、ポリビニルアルコール（PVA）、ポリエチレンおよびポリプロピレンオキシド、ならびにそれらの混合物。胃耐性ポリマーはトリエチルシトレート（TEC）、ポリエチレングリコール（PEG）、セチルおよびステアリルアルコールなどの可塑剤；ラウリル硫酸ナトリウム、ポリソルベートおよびポロクソマーなどの界面活性剤；二酸化チタニウムおよび三酸化鉄などの色素；タルク、ステアリン酸マグネシウムまたは一ステアリン酸グリセリルなどの滑沢剤、ならびにその混合物によって達成できる。

本発明のもう1つの目的は、生薬製剤の製造方法である。

【 0 0 3 1 】

本発明の経口医薬製剤を得る方法は、

1) I、IIまたはIIIの抗潰瘍活性を有する有効成分と、

結合剤、アルカリ性反応化合物、界面活性剤、充填剤および崩壊性膨潤賦形剤を含む群から選択される、少なくとも1種の医薬上許容される賦形剤と、  
を含む、前記の単一の水性もしくは水性アルコール懸濁液の噴霧により不活性核を被覆すること；

2) 前工程の噴霧中に形成された有効層を乾燥させること ; および

3) 可塑剤、界面活性剤、色素、および滑沢剤を含む群から選択される、少なくとも 1 種の医薬上許容される賦形剤とともに腸溶皮剤ポリマーを含む溶液を噴霧することにより荷電核を被覆して、胃耐性外皮層を形成すること

を行うことを特徴とする。

#### 【0032】

所望により、荷電核の被覆の工程 3) の後にさらなる乾燥を行う。

以下、特に化合物の各々に対する方法および使用されるパーセンテージに関して本発明の方法を記載する。

#### 【0033】

好適な寸法のタンク中で、0.1%~5% (p/p) の間のパーセンテージで水性または水性アルコール系ビヒクルにアルカリ反応性化合物を導入することによってアルカリ水溶液または水性アルコール溶液を調製する。連続攪拌によって、抗潰瘍ベンズイミダゾール系化合物および抗潰瘍活性を有する別の化合物 (6%~25% p/p) と充填剤 (3~15% p/p) を混合する。得られた懸濁液に、調製液の使用期間を考慮して、界面活性剤 (0.01%~3% p/p)、結合剤および崩壊性膨潤剤をそれぞれ 2%~10% に間のパーセンテージで加える。

#### 【0034】

周囲温度 ( $23 \pm 2^{\circ}\text{C}$ ) にて連続攪拌下で混合物の均一化を行う。不活性顆粒への有効層の噴霧段階中は攪拌を継続するが、この工程は「Wurster」型流動層または同等の装置を用いて行い、そこへ  $850\text{ }\mu\text{m}$  の大きさの不活性核を注ぐ。噴霧条件は以下の通り : 噴霧圧 : 2~3 バール、製品温度 :  $35 \sim 45^{\circ}\text{C}$ 、空気容量 :  $80 \sim 90^{\circ}\text{C}$  で  $700 \sim 1200\text{ m}^3/\text{時}$ 、ノズル径 : 1.2 mm。

#### 【0035】

荷電段階が完了すると、有効成分で被覆した核を同じ装置で乾燥させる。通気量は、 $35 \sim 45^{\circ}\text{C}$  にて 45 分間、 $600 \sim 800\text{ m}^3/\text{時}$  である。

#### 【0036】

次の段階は有効顆粒の腸溶被覆であり、これも同じ装置で行う。胃耐性ポリマーの水性または有機分散液（10～40% p/p）を調製する。次に可塑剤（0.2～10% p/p）を水に溶解し、一定に攪拌しながら界面活性剤を（3% p/pまで）、必要であれば色素（0～5% p/p）および滑沢剤（0.5～16% p/p）を加える。混合物が均一になったら、胃耐性ポリマーの分散液（25～45% p/p）を攪拌しながら加える。

#### 【0037】

水分含量をより少なくするには、通常の乾燥機を用いてさらなる乾燥を行うことができる。

#### 【0038】

本発明が目的とする核は酸媒質中での分解に耐性があり、アルカリ媒質中では速やかに分解し、長期の保存期間にわたって安定であり、優れた崩壊性を有し、しかもこれまでの特許に記載されている粒子より均一で孔が少ない。

#### 【0039】

不活性核を荷電させるために単一の懸濁液を調製するので、本発明は、先行技術がもたらす不利を上手く解決する。この段階のため、Wurster型などの流動層が使用され、これによって、種核を有効粉末および結合剤溶液で被覆するときに使用しなければならない回転粗砕機よりも磨耗がずっと少なくなる。

#### 【0040】

数種の異なる装置で行う他の方法とは違い、不活性核の荷電を開始する時点から腸溶被覆が完了するまでの全方法はただ1つの「Wurster」型流動層などで行われる。

#### 【0041】

##### 【実施例】

前記に記載された総てをよりよく理解するためにいくつかの実施例を示す。これらは、概略的、かつ単なる制限されない例であって、本発明の実施態様の具体例を示すものである。

#### 【0042】

##### 実施例1

十分な容積のステンレス鋼容器中で、リン酸三ナトリウムのアルカリ化水溶液を調製し、これに終始連続的に攪拌しながらランソブラゾール、ラクトースおよびラウリル硫酸ナトリウムを加えた。混合物が均質になったとき、製品の均質性を確実にするために攪拌を継続しながらヒドロキシプロピルメチルセルロース（13.50% p/p）のコロイド状水溶液を加えた。次いで、L-HPCをその懸濁液に混合した。中性顆粒への噴霧の時点まで攪拌を継続した。

## 【0043】

ランソブラゾール	1.29 Kg
ラウリル硫酸ナトリウム	5.28 10 <sup>-3</sup> Kg
結晶状リン酸二ナトリウム	0.052 Kg
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	0.8 Kg
ラクトース	0.51 Kg
ヒドロキシプロピルセルロース	0.39 Kg
水	14.28 Kg

## 【0044】

NIRO「Wurster」型流動層中で平均サイズ800マイクロメートルのサッカロース（62.5～91.5%）およびデンプン（37.5～8.5%）からなる10Kgの不活性核を配合し、下記の条件：通気量：250m<sup>3</sup>/時、ノズル径：1.2mm、噴霧圧：2.5バール、製品の噴霧：100g/分、空気温度：85℃、製品温度：38℃、の下で予め調製した懸濁液で覆った。

次いで、好適な水分含量を得るために35℃の温度の空気、250m<sup>3</sup>/時の通気量で、同じ流動層で45分間荷電核を乾燥した。

## 【0045】

下記で詳細に示される、連続的に攪拌しながら他の賦形剤を配合したポリエチレングリコールの水溶液から製造した胃耐性懸濁液を噴霧することにより乾燥顆粒に腸溶被覆を施した。

## 【0046】

タルク	0.57 Kg
二酸化チタニウム	0.18 Kg

ポリエチレングリコール6000	0.18Kg
ポリソルベート	0.08Kg
Eudragit L30D55	5.78Kg
水	12.14Kg

## 【0047】

操作条件は下記の通り：通気量：250m<sup>3</sup>/時、ノズル径：1.2mm、噴霧圧：2.5バール、製品の噴霧：100g/分、空気温度：70℃、製品温度：36℃。

## 【0048】

所望により、35℃の温度の空気中、250m<sup>3</sup>/時の通気量で、被覆顆粒の乾燥を45分間行った。

## 【0049】

下記に示したものは、種々の保存条件：周囲温度、および40℃かつ相対湿度75%下でのランソプラゾール顆粒のあるバッチに対して行われた安定性研究の結果である。

## 【0050】

【表1】

保存条件：周囲温度 容器：内部にシリカゲルの袋を含み、ゼラチンシールを含有する、 金属のねじ溝のある蓋を取り付けたトパーズガラス瓶						
試験時間	色	胃耐性	放出	有効成分	水分含量	440nmでの透過率
0時間	乳白色	98.8%	82.8%	33.0mg /370mg	1.62%	97%
1ヶ月	乳白色	98.6%	82.0%	33.0mg /370mg	1.50%	97%
3ヶ月	乳白色	97.0%	80.9%	32.8mg /370mg	1.48%	97%
6ヶ月	乳白色	97.4%	79.8%	32.0mg /370mg	1.47%	96%
18ヶ月	乳白色	97.4%	78.9%	31.9mg /370mg	1.46%	95%

【0051】

【表2】

保存条件：温度：40℃、75%の湿度 容器：内部にシリカゲルの袋を含み、ゼラスチックシールを含有する、 金属のねじ溝のある蓋を取り付けたトバースガラス瓶						
試験時間	色	胃耐性	放出	有効成分	水分含量	440nmでの透過率
0時間	乳白色	98.8%	82.8%	33.0mg / 370mg	1.62%	97%
1ヶ月	乳白色	97.8%	81.2%	32.0mg / 370mg	0.90%	95%
3ヶ月	乳白色	97.6%	80.8%	31.8mg / 370mg	1.27%	93%
6ヶ月	乳白色	96.9%	79.8%	31.2mg / 370mg	1.32%	92%

【0052】

独立した保存条件の初期値についての胃耐性および有効成分の放出の値において有意な差は認められなかった。両試験はF a r m a c o p e a U S P X X I I Iに従って行った。

【0053】

有効成分の効力を高分離能液体クロマトグラフィーによって測定した。分解した製品は440nmで検出される透過率の結果を基にして評価した。

得られた結果から初期値について大きな差はなかったものと推測できる。40℃の温度にて6ヶ月の保存で活性のわずかな損失が検出でき、これが440nmでの透過率値の減少を説明する。

【0054】

得られた結果は、試験した保存条件下での有効成分の化学的安定性を示す。さらに、保存中に顆粒の水分含量において著しい変化は検出されず、従って組成物の物理的安定性を示す。

【0055】

これらの結果は総て、本発明が目的とする組成物の安定性を示し、さらにこれらは有効層と胃耐性層の間に中間分離層がないという点で先行技術に記載されたも

のとは異なる。

#### 【0056】

Jeol JSM6400走査型顕微鏡を用いて走査型電子顕微鏡研究を行った。写真番号1は実施例1のランソプラゾールの顆粒の断面を示し、不活性核、核に密接に結合した有効層、および胃耐性皮剤の存在を明確に示す。写真番号2および3は両層のさらなる詳細をより明確に示し、それらの間に中間分離層が存在しないことを示す。写真番号4は被覆の有孔性が低いことを示す。表面に孔がないということが、顆粒の物理的・化学的安定性を説明している。

#### 【0057】

##### 実施例2

ステンレス鋼容器中で、リン酸二ナトリウムのアルカリ化水溶液を調製し、これにオメプラゾール、ラクトースおよびラウリル硫酸ナトリウムを加えた。全体的に均質になるまで攪拌を継続し、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（12.55% p/p）およびヒドロキシプロピルセルロース（L-HPC）のコロイド溶液を加えた。中性顆粒への噴霧の時点まで攪拌を継続した。

懸濁液の質的一量的組成は下記の通り：

オメプラゾール	1.38 Kg
ラウリル硫酸ナトリウム	5.28 $10^{-3}$ Kg
結晶化リン酸二ナトリウム	0.052 Kg
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	0.68 Kg
ラクトース	0.51 Kg
ヒドロキシプロピルセルロース	0.39 Kg
水	14.28 Kg

#### 【0058】

NIRO「Wurster」型流動層中で平均サイズ800マイクロメートルのサッカロース（62.5～91.5%）およびデンプン（37.5～8.5%）からなる10Kgの不活性核を配合し、下記の条件：通気量：250m<sup>3</sup>/時、ノズル径：1.2mm、噴霧圧：2.5バール、製品の噴霧：100g/分、空気温度：75℃、製品温度：35℃、の下で予め調製した懸濁液で覆った。

次いで、好適な水分含量を得るために 35℃の温度の空気で、250m<sup>3</sup>/時の通気量で、流動層中で30分間荷電核を乾燥した。

## 【0059】

次いで、下記に示された、連続的な攪拌下で他の賦形剤を混合したポリエチレングリコールの水溶液から（式 I）または攪拌条件下で他の賦形剤を配合したアセトンおよびエチルアルコールの有機溶液から（式 II）製造した、いずれかの胃耐性製剤を噴霧することにより乾燥顆粒に腸溶被覆を施した。

## 【0060】

## 式 I

タルク	0.57Kg
二酸化チタニウム	0.18Kg
ポリエチレングリコール6000	0.18Kg
ポリソルベート	0.08Kg
Eudragit L30D55	5.78Kg
水	12.14Kg

## 式 II

アセトン	20.86Kg
ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタル酸塩	2.35Kg
ジエチルフタル酸塩	0.011Kg
ブチルアルコール	8.93Kg

## 【0061】

これを目的として、下記の条件：通気量：250m<sup>3</sup>/時、ノズル径：1.2mm、噴霧圧：2.5バール、製品の噴霧：100g/分、空気温度：70℃、製品温度：36℃、の下で製造を行った。

## 【0062】

被覆された顆粒を35℃の温度の空気で、250m<sup>3</sup>/時の流量で、45分間乾燥した。

## 【0063】

下記は種々の保存条件：周囲温度、および30℃かつ相対湿度65%下でオメ



ブラゾールのあるパッチに対して行われた安定性研究の結果を示す。

【0064】

【表3】

保存条件：周囲温度 容器：内部にシリカゲルの袋を含み、ゼラスチックシールを含有する、 金属のねじ溝のある蓋を取り付けたトバースガラス瓶						
試験時間	色	胃耐性	放出	有効成分	水分含量	440nmでの透過率
0時間	乳白色	99.0%	94.0%	20.4mg / 233mg	1.12%	98%
1ヶ月	乳白色	99.6%	93.7%	20.5mg / 233mg	1.14%	98%
3ヶ月	乳白色	98.9%	93.5%	20.6mg / 233mg	1.20%	98%
6ヶ月	乳白色	98.6%	93.0%	20.3mg / 233mg	1.25%	98%
18ヶ月	乳白色	97.4%	91.0%	20.2mg / 233mg	1.35%	96%

【0065】

【表4】

保存条件：温度：30℃、湿度：65% 容器：内部にシリカゲルの袋を含み、ゼラスチックシールを含有する、 金属のねじ溝のある蓋を取り付けたトバースガラス瓶						
試験時間	色	胃耐性	放出	有効成分	水分含量	440nmでの透過率
0時間	乳白色	99.0%	94.0%	20.4mg / 233mg	1.12%	98%
1ヶ月	乳白色	98.0%	93.8%	20.0mg / 233mg	1.16%	97%
3ヶ月	乳白色	97.8%	93.1%	20.5mg / 233mg	1.26%	96%
6ヶ月	乳白色	97.0%	92.6%	20.3mg / 233mg	1.37%	95%

【0066】

胃耐性、水分含量および放出値は試験した保存条件下での顆粒の物理的安定性

を明らかにする。有効成分の効力および 440nm での透過率値はその部分に関して組成物の化学的安定性を確実なものとする。

#### 【0067】

これらの結果は総て、本発明が目的とする組成物の安定性を示し、さらにこれらは有効層と胃耐性層の間に中間分離層がないという点で先行技術に記載されたものとは異なる。

#### 【0068】

Jeol JSM6400 走査型顕微鏡を用いて走査型電子顕微鏡研究を行った。写真番号 5、6 および 7 は式 I の胃耐性被覆を有する実施例 2 のオメプラゾールの顆粒の断面を示し、不活性核、核に密接に結合した有効層、および胃耐性皮剤の存在を明確に示す。写真番号 8 は被覆が均質なこと、および孔の数が少ないこと、すなわち顆粒の物理的安定性を高める因子を示す。

#### 【図面の簡単な説明】

##### 【図 1】

走査型電子顕微鏡によって得た写真であり、実施例 1 のランソプラゾール顆粒の断面を示す。

##### 【図 2】

走査型電子顕微鏡によって得た写真であり、存在する層をさらなる詳細に示す。

##### 【図 3】

走査型電子顕微鏡によって得た写真であり、存在する層をさらなる詳細に示す。

##### 【図 4】

皮剤の多孔性を示す写真である。

##### 【図 5】

式 I の胃耐性被覆を有する実施例 2 のオメプラゾール顆粒の断面を示す写真である。

##### 【図 6】

式 I の胃耐性被覆を有する実施例 2 のオメプラゾール顆粒の断面を示す写真で

ある。

【図 7】

式 I の胃耐性被覆を有する実施例 2 のオメガゾール顆粒の断面を示す写真である。

【図 8】

被覆の均質性および被覆上に孔がほとんどないことを示す写真である。

【図 1】



Figure 1

【図2】

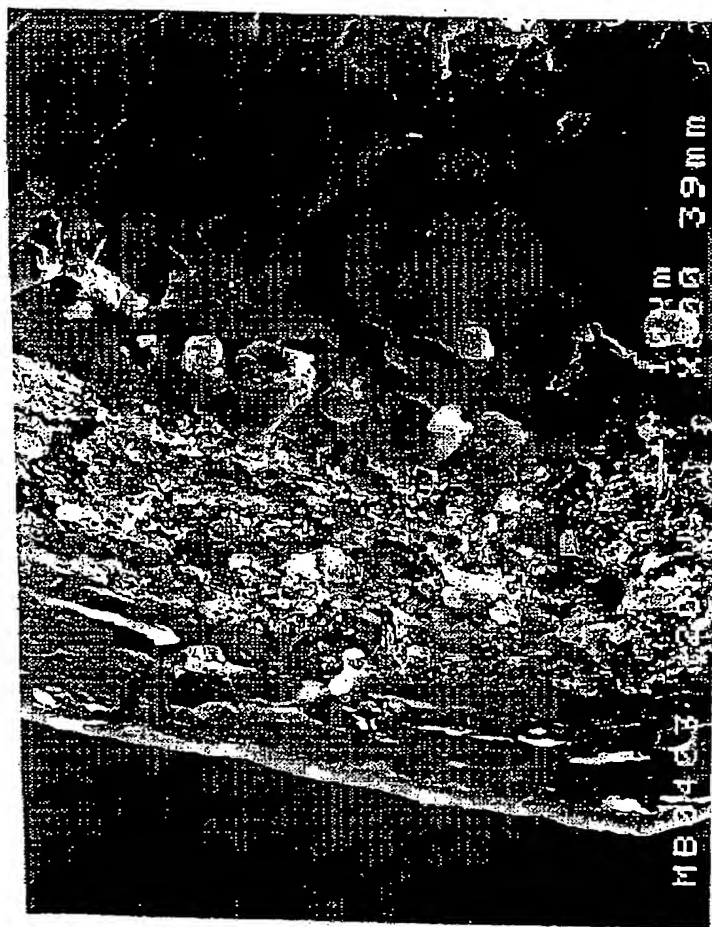


Figure 2

【図 3】



Figure 3

【図 4】

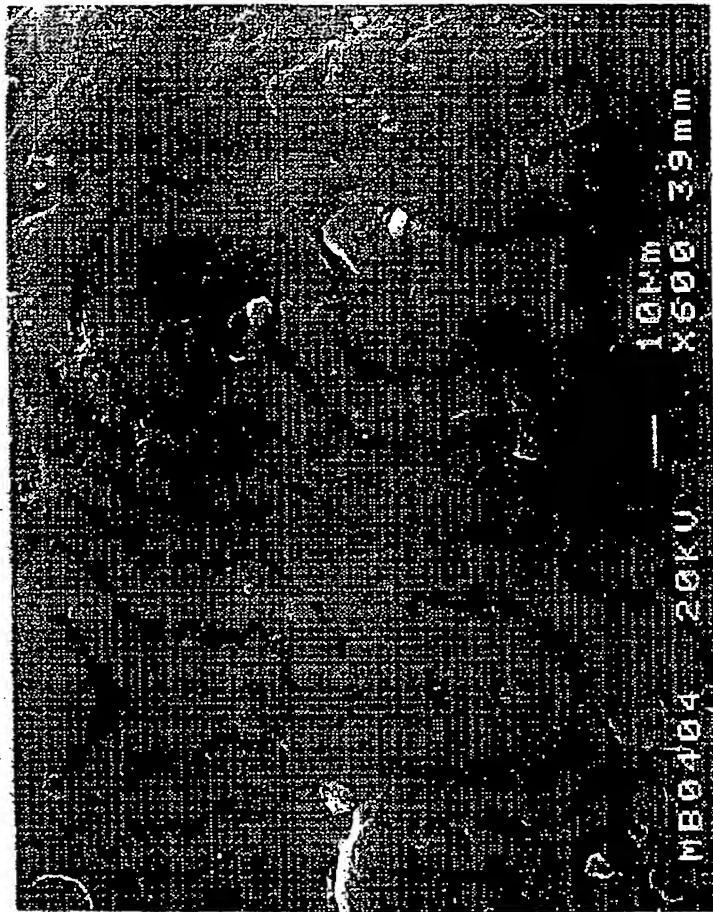


Figura 4

【図5】

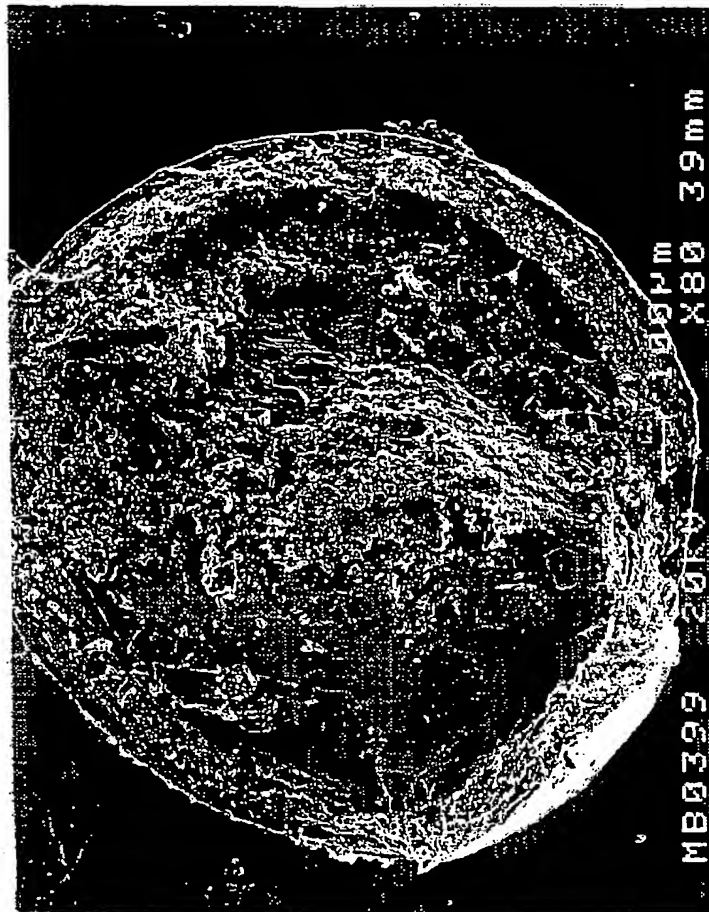


Figure 5

【図 6】

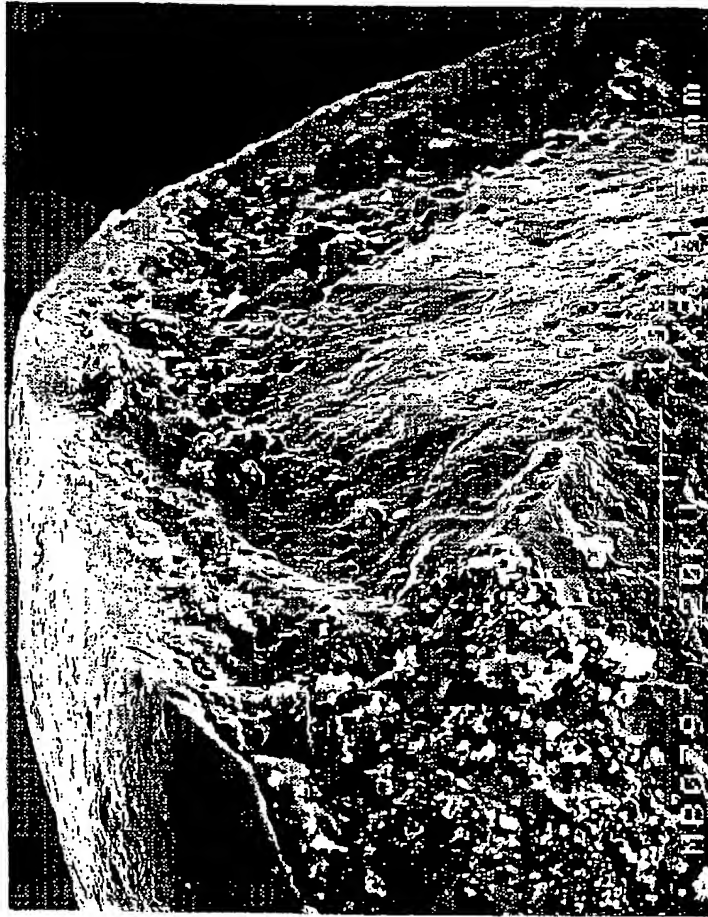


Figure 6



【図 7】

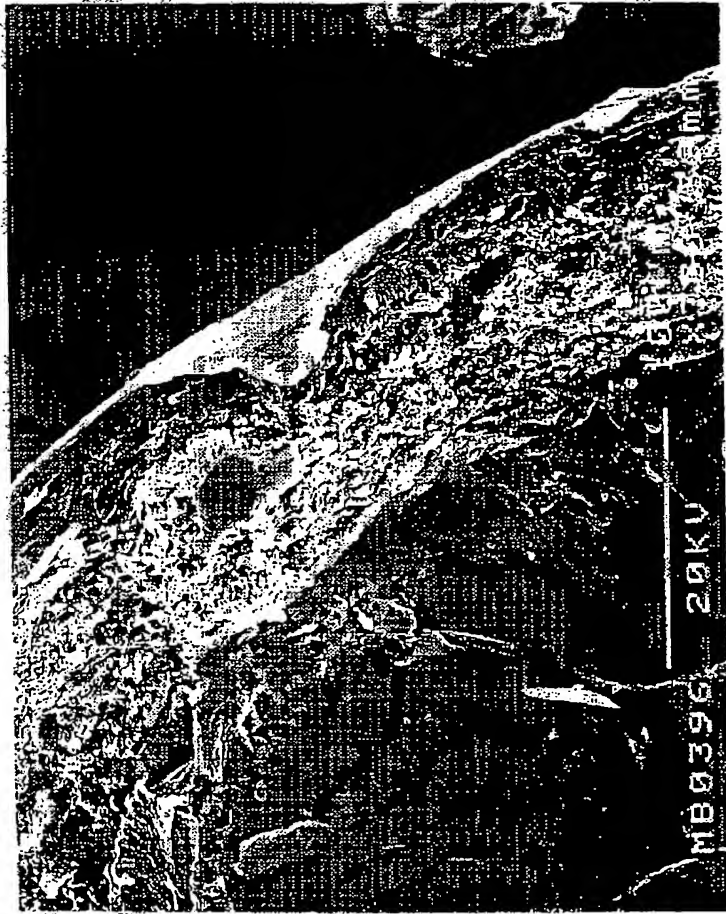


Figure 7

【図 8】



Figura 8

【手続補正書】特許協力条約第 34 条補正の翻訳文提出書

【提出日】平成 12 年 1 月 31 日 (2000. 1. 31)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】特許請求の範囲

【補正方法】変更

【補正内容】

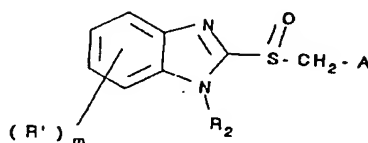
【特許請求の範囲】

【請求項 1】

抗潰瘍活性化化合物を有効成分として含んでなる経口医薬製剤であって、

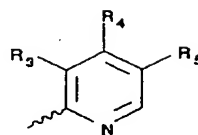
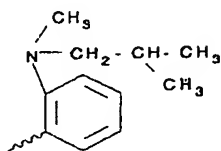
- a) 不活性核；
- b) 下記一般式 I

【化 1】



【式中、Aは、

【化 2】



(ここで、 $R_3$  および  $R_5$  は同一であるかまたは異なり、水素、アルキル、アルコキシ、またはアルコキシアルコキシで；かつ、

$R_4$  は水素、アルキル、所望によりフルオロ化されていてもよいアルコキシ、アルコキシアルコキシ、またはアルコキシシクロアルキルである) であることができ、

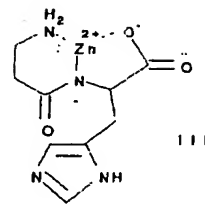
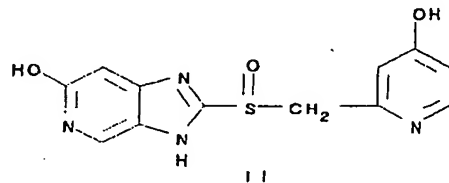
$R_1$  は、水素、アルキル、ハロゲン、シアノ、カルボキシ、カルボアルコキシ、カルボアルコキシアルキル、カルバモイル、カルバモイルアルキル、ヒドロキ

シ、アルコキシ、ヒドロキシアルキル、トリフルオロメチル、アシル、カルバモイルオキシ、ニトロ、アシルオキシ、アリール、アリールオキシ、アルキルチオまたはアルキルスルフィニルであり；

R<sub>2</sub> は、水素、アルキル、アシル、カルボアルコキシ、カルバモイル、アルキルカルバモイル、ジアルキルカルバモイル、アルキルカルボニルメチル、アルコキシカルボニルメチルまたはアルキルスルホニルであり；かつ、mは0～4までの整数である]

または式 I I もしくは I I I

【化 3】



で示される抗潰瘍活性の有効成分と、

結合剤、アルカリ性反応化合物、界面活性剤、充填剤および崩壊性膨潤賦形剤を含む群から選択される、少なくとも1種の医薬上許容される賦形剤と、  
を含む単一の水性もしくは水性アルコール懸濁液から作製された、溶解有効層または水中で速やかに崩壊する層；ならびに

c) 腸溶皮剤ポリマーと、

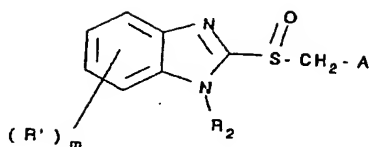
可塑剤、界面活性剤、色素および滑沢剤を含む群から選択される少なくとも1種の賦形剤と  
を含む溶液から作製された胃耐性外皮層、  
からなることを特徴とする医薬製剤。

【請求項 1 4】

請求項 1～1 3 のいずれか 1 項に記載の経口医薬製剤の製造方法であって、下記：

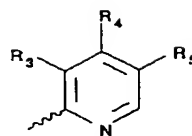
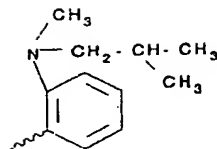
1) 下記一般式 I

【化 4】



[式中、Aは、

【化5】



(ここで、 $R_3$  および  $R_5$  は同一であるかまたは異なり、水素、アルキル、アルコキシ、またはアルコキシアルコキシであり；かつ、

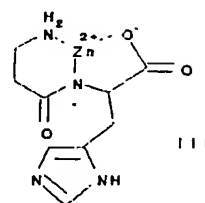
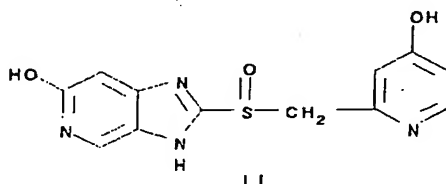
$R_4$  は水素、アルキル、所望によりフルオロ化されていてもよいアルコキシ、アルコキシアルコキシ、またはアルコキシシクロアルキルである) であることができ、

$R_1$  は、水素、アルキル、ハロゲン、シアノ、カルボキシ、カルボアルコキシ、カルボアルコキシアルキル、カルバモイル、カルバモイルアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、ヒドロキシアルキル、トリフルオロメチル、アシル、カルバモイルオキシ、ニトロ、アシルオキシ、アリール、アリールオキシ、アルキルチオまたはアルキルスルフィニルであり；

$R_2$  は、水素、アルキル、アシル、カルボアルコキシ、カルバモイル、アルキルカルバモイル、ジアルキルカルバモイル、アルキルカルボニルメチル、アルコキシカルボニルメチルまたはアルキルスルホニルであり；かつ、 $m$  は 0～4 までの整数である]

または一般式 I I もしくは I I I

【化6】



で示される抗潰瘍活性の有効成分と、

結合剤、アルカリ性反応化合物、界面活性剤、充填剤および崩壊性膨潤賦形剤を含む群から選択される、少なくとも 1 種の医薬上許容される賦形剤と、  
を含む単一の水性もしくは水性アルコール懸濁液の噴霧により不活性核を被覆すること；

2) 前工程の噴霧中に形成された有効層を乾燥させること；および

3) 可塑剤、界面活性剤、色素、および滑沢剤を含む群から選択される、少なくとも 1 種の医薬上許容される賦形剤とともに腸溶皮剤ポリマーを含む溶液を噴霧することにより荷電核を被覆して、胃耐性外皮層を形成することを行い、総ての工程が流動層被覆装置で行われる、前記製造方法。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0003

【補正方法】変更

【補正内容】

【0003】

欧州特許 EP 247983、EP 244380、EP 237200 および EP 277741、ならびに国際特許 WO 92/22284 のものなど、抗潰瘍活性を有するあるベンズイミダゾール製剤のために、種々の種の微粒子が記載されている。この種の化合物は一般に酸に不安定であり、そのため胃酸の作用からそれらを保護するのに種々の手段が開発されてきた。

【手続補正 3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0011

【補正方法】変更

【補正内容】

【0011】

得られた球形粒子を 16 時間乾燥し、次いで最良の大きさの範囲を選択するため篩のカスケードを通す。最後に、腸溶皮剤を塗布するため、篩にかけた乾燥粒

子を「Wurster」型の流動層に置く。要するに、欧州特許EP277741に記載されている胃耐性皮剤を伴う球形粒子は、4種の異なる装置を通っている。

乾燥粉末積層技術を用いる顆粒の被覆のさらなる例は、特許EP642 797およびWO93 25204に開示されている。欧州特許EP642 797では、保護的な分離型不活性反応層を含んでなるランソプラゾール顆粒が記載されている。この顆粒を製造するために、有効な被覆のための遠心分離流動層粗砕機、腸溶被覆のための流動層被覆装置、および乾燥工程のための真空装置など数種の装置が工程の各段階に使用される。

特許WO93 25204では、その上に数種の装置の使用が付加される手法を用いて、分離型不活性反応層を有するオメプラゾール顆粒が製造される。

【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.  
PCT/ES 98/00204

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC 6 A61K9/16 A61K9/50		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 6 A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 642 797 A (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES) 15 March 1995 see example 6	1-5, 7-17, 19-25
X	WO 93 25204 A (ETHYPHARM) 23 December 1993 see claims 1-3, 5, 6, 9 see page 4, paragraph 2	1-4, 6, 8, 9, 13
A	EP 0 773 025 A (ESTEVE QUIMICA) 14 May 1997 see the whole document	1-25
A	EP 0 519 144 A (ILSAN ILAC VE HAMMADELERI SANAYI) 23 December 1992 see the whole document	1-25
-/--		
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "Z" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
19 October 1998		09.12.98
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5518 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel.: (+31-70) 940-2040, Tx. 31 651 apo nl, Fax: (+31-70) 940-3016		Authorized officer  VENTURA AMAT, A



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/ES 98/00204

C. (Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 97 02020 A (BYK GULDEN LOMBERG) 23 January 1997 see the whole document	1-25
A	EP 0 519 365 A (BYK GULDEN LOMBERG) 23 December 1992 see the whole document	1-25

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/ES 98/00204

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 642797 A	15-03-1995	CA 2131569 A	10-03-1995
		CN 1105855 A	02-08-1995
		JP 7126189 A	16-05-1995
WO 9325204 A	23-12-1993	FR 2692146 A	17-12-1993
		AT 149835 T	15-03-1997
		AU 669719 B	20-06-1996
		AU 4332193 A	04-01-1994
		CN 1086130 A	04-05-1994
		CZ 9403165 A	17-05-1995
		DE 69308849 D	17-04-1997
		DE 69308849 T	04-09-1997
		DK 646006 T	13-10-1997
		EP 0646006 A	05-04-1995
		ES 2052458 A	01-07-1994
		FI 945904 A	15-12-1994
		GR 1001535 B	31-03-1994
		GR 3023391 T	29-08-1997
		JP 7508509 T	21-09-1995
		MD 960332 A	31-03-1998
		MX 9303612 A	29-04-1994
		NZ 253179 A	28-05-1996
		PL 172706 B	28-11-1997
		SK 155194 A	08-01-1997
		US 5385739 A	31-01-1995
		ZA 9304266 A	09-02-1996
EP 773025 A	14-05-1997	ES 2094694 A	16-01-1997
		AU 4540396 A	21-08-1996
		FI 963916 A	30-09-1996
		JP 9511257 T	11-11-1997
		CA 2184842 A	08-08-1996
		WO 9623500 A	08-08-1996
		HU 9603014 A	30-03-1998
		US 5626875 A	06-05-1997
EP 519144 A	23-12-1992	CA 2046364 A	06-01-1993
		AT 156707 T	15-08-1997
		DE 69127275 D	18-09-1997
		DE 69127275 T	12-03-1998

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.  
PCT/ES 98/00204

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 519144 A		DK 519144 T	23-03-1998
		GR 3025162 T	27-02-1998
WO 9702020 A	23-01-1997	AU 6517496 A	05-02-1997
		EP 0841903 A	20-05-1998
EP 519365 A	23-12-1992	AT 144416 T	15-11-1996
		AU 683411 B	13-11-1997
		AU 1974692 A	12-01-1993
		BG 98286 A	15-08-1994
		CA 2109697 A	23-12-1992
		CN 1067809 A, B	13-01-1993
		CZ 9302764 A	13-07-1994
		DE 4219390 A	24-12-1992
		DE 59207438 D	28-11-1996
		DK 589981 T	17-03-1997
		WO 9222284 A	23-12-1992
		EP 0589981 A	06-04-1994
		ES 2096080 T	01-03-1997
		FI 935677 A	16-12-1993
		GR 3022154 T	31-03-1997
		HR 920162 A	31-08-1996
		IE 77640 B	31-12-1997
		IL 102096 A	18-06-1996
		JP 6508118 T	14-09-1994
		LV 11982 A	20-03-1998
		MX 9202961 A	01-02-1993
		NO 934648 A	16-12-1993
		NZ 243147 A	21-12-1995
		PL 169951 B	30-09-1996
		RU 2089180 C	10-09-1997
		SK 128793 A	08-06-1994

## フロントページの続き

(51)Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	ターマート (参考)
A 6 1 K 47/02		A 6 1 K 47/02	
47/26		47/26	
47/32		47/32	
47/36		47/36	
47/38		47/38	
A 6 1 P 1/04		A 6 1 P 1/04	
// C 0 7 D 233/64	1 0 6	C 0 7 D 233/64	1 0 6
235/28		235/28	D
401/12		401/12	
471/04	1 0 7	471/04	1 0 7 E

(81)指定国 EP(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, I T, LU, MC, NL, PT, SE), OA(BF, B J, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AP(GH, GM, K E, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, D K, EE, ES, FI, GB, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, L V, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, U S, UZ, VN, YU, ZW

Fターム(参考) 4C063 AA01 BB08 CC26 DD12 EE01  
 4C065 AA05 BB06 CC01 DD03 EE02  
 HH01 JJ05 KK01 LL09 PP12  
 4C076 AA61 BB01 CC16 DD01 DD05  
 DD07 DD09 DD25 DD26 DD28  
 DD29U DD30 DD37E DD38  
 DD41 DD43 DD46 DD51 DD55  
 DD67 EE02J EE06J EE09J  
 EE11J EE16 EE23E EE23J  
 EE30J EE31J EE32B EE32J  
 EE33J EE36J EE37J EE38B  
 EE38J EE41J EE53J EE57J  
 EE58J FF25 FF36 GG21  
 GG32  
 4C086 AA02 BC38 BC39 CB05 GA07  
 GA08 MA02 MA03 MA05 MA38  
 MA52 NA03 ZA68